

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 382, cod (L04AA58): DCI EFGARTIGIMODUM ALFA

I. Indicație

Efgartigimodum Alfa este indicat ca terapie adăugată la terapia standard la pacienții adulți cu **Miastenia gravis generalizată (gMG) cu anticorpi anti-receptor acetilcolină (AChR)**.

II. Criterii de includere:

- vârstă >18 ani
- diagnostic de miastenia gravis forma generalizată (gMG)
- clasificare MGFA II-IV
- anticorpi anti-receptor acetilcolină (AChR)
- pacient aflat în tratament sau tratat anterior cu cel puțin o terapie standard (corticosteroizi sau imunosupresoare non-steroidiene) sau pacient care prezintă contraindicații, intoleranță ori reacții adverse care impun întreruperea terapiei standard.

III. Criterii de excludere:

- miastenia gravis forma oculară clasificare MGFA I
- lipsă anticorpi anti-receptor acetilcolină (AChR)
- tratament cu imunoglobuline umane cu administrare intravenoasă sau schimb plasmatic/plasmafereză în ultima lună

lipsa unui tratament convențional anterior administrării terapiei cu Efgartigimodum Alfa

– .

IV. Tratament:

Evaluare pre-terapeutică

- Examen clinic neurologic complet
- Examen clinic (și paraclinic unde este necesar) prin scalele QMG, MMT, MG-QoL15r
- Aplicare a chestionarului MG-ADL (anterior fiecărei infuzii)
- Analize serologice: hemoleucogramă completă, glicemie, uree, creatinină, AST, ALT, CK, CKMB, CRP, sumar de urină înainte de infuzia 1 din fiecare ciclu de tratament

Doze:

Tratamentul cu Efgartigimodum Alfa trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății și sub supravegherea unui medic experimentat în abordarea terapeutică a pacienților cu tulburări neuromusculare.

Forme de prezentare :

Formula intravenoasă: Efgartigimodum Alfa 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă. Fiecare flacon de 20 ml conține Efgartigimodum Alfa 400 mg (20 mg/ml).

Formula injectabilă: Efgartigimodum Alfa 1000 mg soluție injectabilă. Fiecare flacon conține Efgartigimodum Alfa 1000 mg în 5,6 ml (180 mg/ml).

Formula intravenoasă.

Doza recomandată este de **10 mg/kg sub formă de perfuzie intravenoasă care va fi administrată în cicluri de perfuzare o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni**. Ciclurile de tratament ulterioare trebuie administrate conform evaluării clinice. Evaluarea clinică se recomandă la cel mult 4 săptămâni după încheierea fiecărui ciclu de tratament. Frecvența ciclurilor de tratament poate varia în funcție de pacient.

La pacienții cu o greutate de 120 kg sau mai mare, doza recomandată este de 1200 mg (3 flacoane) pe perfuzie

Formula injectabilă.

Primul ciclu de tratament și prima administrare a celui de al doilea ciclu de tratament trebuie administrate de către sau sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății. Tratamentele ulterioare trebuie administrate de un profesionist din domeniul sănătății sau pot fi administrate la domiciliu de către un pacient sau de către persoana care îl îngrijește după o instruire corespunzătoare privind tehnica de injectare subcutanată.

Doza recomandată este de 1000 mg care va fi administrată subcutanat în cicluri de injectare o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni. Tratamentele ulterioare trebuie administrate conform evaluării clinice. Frecvența ciclurilor de tratament poate varia în funcție de pacient.

În cadrul programului de dezvoltare clinică, cel mai devreme moment pentru inițierea următorului ciclu de tratament a fost după 7 săptămâni de la prima perfuzie din ciclul anterior.

La pacienții cărora în prezent li se administrează Efgartigimodum Alfa intravenos, soluția pentru injectare subcutanată poate fi folosită ca alternativă. Nu sunt disponibile date privind siguranța și eficacitatea la pacienții care schimbă formulările în timpul aceluiași ciclu.

Doză omisă

Trebuie respectat un interval de cel puțin 3 zile între două administrări consecutive. Atunci când administrările nu pot fi efectuate la momentul programat, acestea trebuie efectuate cât mai curând posibil și cu cel puțin 3 zile înainte de următoarea administrare. Dacă mai sunt mai puțin de 3 zile până la următoarea administrare, doza omisă nu mai trebuie administrată și următoarea doză trebuie administrată la momentul programat.

Efgartigimodum Alfa – Mod de administrare

Forme de prezentare :

Formula intravenoasă: Efgartigimodum Alfa 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Fiecare flacon de 20 ml conține Efgartigimodum Alfa 400 mg (20 mg/ml).

Formula injectabilă: Efgartigimodum Alfa 1000 mg soluție injectabilă.

Fiecare flacon conține Efgartigimodum Alfa 1000 mg în 5,6 ml (180 mg/ml).

Formula intravenoasă.

Acest medicament trebuie administrat numai prin perfuzie intravenoasă în decurs de 1 oră.

Înainte de administrare, acesta trebuie diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)

Folosind formula din tabelul de mai jos, se calculează doza de Efgartigimodum Alfa necesară, în funcție de greutatea corporală a pacientului la doza recomandată de 10 mg/kg. Pentru pacienții care cântăresc peste 120 kg, folosiți o greutate corporală de 120 kg pentru a calcula doza. Doza totală

maximă pe perfuzie este 1200 mg. Fiecare flacon conține 400 mg de Efgartigimodum Alfa la o concentrație de 20 mg/ml.

Pasul 1 – Calculați doza (mg)	10 mg/kg x greutate (kg)
Pasul 2 – Calculați volumul de concentrat (ml)	doza (mg) ÷ 20 mg/ml
Pasul 3 – Calculați numărul de flacoane	volum de concentrat (ml) ÷ 20 ml
Pasul 4 – Calculați volumul de soluție pentru injecție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (ml)	125 ml – volum de concentrat (ml)

Tratamentul corespunzător pentru reacții legate de perfuzie și hipersensibilitate trebuie să fie ușor accesibil înainte de administrarea Efgartigimodum Alfa.

Diluire:

- La o inspecție vizuală, conținutul flaconului trebuie să fie limpede spre ușor opalescent, incolor până la ușor gălbui și fără materii particulare. Dacă observați particule vizibile și/sau dacă lichidul din flacon este decolorat, flaconul nu trebuie utilizat. Nu scuturați flacoanele.
- În condiții aseptice în timpul preparării soluției diluate:
 - Extrageți ușor cantitatea necesară de Efgartigimodum Alfa din numărul corespunzător de flacoane cu o seringă și un ac sterile. Eliminați orice cantitate neutilizată din flacoane.
 - Transferați doza calculată de medicament într-o pungă de perfuzie.
 - Diluați medicamentul extras prin adăugarea cantității calculate de soluție pentru injecție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a ajunge la un volum total de 125 ml.
 - Răsturnați ușor pungă de perfuzie care conține medicamentul diluat fără a o scutura pentru a asigura o amestecare metodică a medicamentului și a diluantului.

Administrare:

- Inspectați soluția vizual pentru particule înainte de administrare.
- Perfuzati în total 125 ml de medicament diluat în decurs de 1 oră, folosind un filtru de 0,2 μm.
- Administrați întreaga cantitate de soluție, amorsând întreaga linie cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru injecție la sfârșit.
- Efgartigimodum Alfa trebuie administrat imediat după diluire, iar perfuzia cu soluție diluată trebuie finalizată în decurs de 4 ore de diluire.
- Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 24 de ore la 2 °C până la 8 °C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, cu excepția cazului în care metoda de diluire exclude riscurile de contaminare microbiană.
- Dacă nu este utilizat imediat, duratele și condițiile de păstrare în timpul utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului. A nu se congela. Înainte de administrare, lăsați medicamentul diluat să ajungă la temperatura camerei. Încheiați perfuzarea în decurs de 4 ore de la scoaterea acesteia din frigider. Medicamentul diluat nu trebuie încălzit în nicio altă manieră decât în aerul ambiental.
- În caz de reacții la perfuzie, perfuzia trebuie administrată la o viteză de perfuzare mai lentă, întreruptă sau oprită
- În porturile laterale ale perfuziei nu trebuie injectate alte medicamente sau amestecate cu Efgartigimodum Alfa .

Formula injectabilă.

Acest medicament trebuie administrat numai prin injecție subcutanată. A nu se administra intravenos.

După scoaterea fiolei din frigider, așteptați cel puțin 15 minute înainte de injectare pentru a permite soluției să ajungă la temperatura camerei. Folosiți tehnica aseptică la prepararea și administrarea soluției de medicament. Nu scuturați fiola.

Soluția pentru injecție poate fi administrată folosind o seringă din polipropilenă, ace de transfer din oțel inoxidabil și set de perfuzie cu aripioare din clorură de polivinil, cu un volum de amorsare maxim de 0,4 ml.

Extrageți întregul conținut de soluție de Efgartigimodum Alfa din fiolă folosind un ac de transfer. Schimbați acul de pe seringă cu cel de pe setul de perfuzie cu aripioare. Înainte de administrare, volumul din seringă trebuie ajustat la 5,6 ml.

În timpul administrării inițiale cu Efgartigimodum Alfa, tratamentul corespunzător pentru reacții legate de injecție și hipersensibilitate trebuie să fie ușor accesibil. Locurile de injectare recomandate (abdomen) trebuie să fie în rotație, iar injecțiile nu trebuie administrate niciodată în alunițe, cicatrici sau zone în care pielea este sensibilă, învinețită, roșie sau tare. Volumul de 5,6 ml trebuie injectat în decurs de 30 până la 90 de secunde. Injecția poate fi încetinită dacă pacientul se confruntă cu disconfort.

Prima autoadministrare trebuie să fie efectuată întotdeauna sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății. După o instruire corespunzătoare privins tehnica de injectare subcutanată, pacienții sau îngrijitorii pot injecta medicamentul la domiciliu dacă un profesionist din domeniul sănătății determină că este adecvat. Pacienții sau îngrijitorii trebuie instruiți privind injectarea Efgartigimodum Alfa conform indicațiilor oferite în prospect.

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici La pacienții cu vârsta de cel puțin 65 de ani nu este necesară ajustarea dozei

Insuficiență renală La pacienții cu insuficiență renală ușoară sunt disponibile date limitate privind siguranța și eficacitatea; nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară. Există date foarte limitate privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă

Insuficiență hepatică Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei

Copii și adolescenți Siguranța și eficacitatea Efgartigimodum Alfa la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții:

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome clinice de infecție în timpul tratamentului cu Efgartigimodum Alfa. La pacienții cu o infecție activă, trebuie luat în considerare raportul beneficiu/risc de menținere sau de oprire a tratamentului cu Efgartigimodum Alfa până la remiterea

infecției. În cazul în care apar infecții grave, trebuie luată în considerare amânarea tratamentului cu Efgartigimodum Alfa până la remiterea infecției.

Imunizări:

Toate vaccinurile trebuie administrate conform programelor de vaccinare.

Pentru pacienții tratați cu Efgartigimodum Alfa, nu se recomandă, în general, vaccinarea cu vaccinuri vii sau cu vaccinuri vii atenuate. În cazul în care este necesară vaccinarea cu vaccinuri vii sau cu vaccinuri vii atenuate, aceste vaccinuri trebuie administrate la cel puțin 4 săptămâni înainte de tratament și la cel puțin 2 săptămâni după ultima doză de Efgartigimodum Alfa.

Alte vaccinuri pot fi administrate în funcție de necesitate oricând în timpul tratamentului cu Efgartigimodum Alfa.

Tratamentele cu imunosupresoare și anticolinesterazice

La reducerea dozelor sau întreruperea tratamentelor cu imunosupresoare, glucocorticoizi și anticolinesterazice, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne de exacerbare a bolii.

Reducerea dozelor de glucocorticoizi administrate concomitent cu Efgartigimodum Alfa trebuie realizată gradual, într-un mod individualizat, în funcție de răspunsul clinic al pacientului. Ritmul de scădere trebuie ajustat în funcție de: durata tratamentului anterior cu glucocorticoizi, doza zilnică recomandată, riscul de insuficiență suprarenală.

Tratamentul cu Efgartigimodum alfa la pacienții cu MGFA Clasa -V (adică criză miastenică), definită

ca intubare cu sau fără ventilare mecanică, cu excepția unităților de îngrijire postoperatorie, nu a fost studiat. Trebuie luată în considerare secvența de inițiere a tratamentului între tratamentele stabilite pentru criza MG și Efgartigimodum Alfa, și potențialele lor interacțiuni.

Reacții legate de injecție și reacții de hipersensibilitate:

Pacienții trebuie să fie informați cu privire la semnele și simptomele de hipersensibilitate și reacții anafilactice și trebuie sfătuiți ca în cazul în care acestea apar să contacteze imediat profesionistul din domeniul sănătății.

Formula intravenoasă.

Pot apărea reacții legate de perfuzie, cum sunt erupția cutanată tranzitorie sau pruritul. În cadrul studiului clinic, reacțiile legate de perfuzie au fost ușoare până la moderate și nu au dus la întreruperea tratamentului. Pacienții trebuie monitorizați în timpul administrării și timp de 1 oră ulterior pentru semnele și simptomele clinice ale reacțiilor legate de perfuzie. În cazul în care apare o reacție și în funcție de severitatea reacției, perfuzia trebuie administrată cu o viteză de perfuzare mai lentă, întreruptă sau oprită și trebuie instituite măsuri adecvate de susținere. După remitere, trebuie reluată administrarea cu atenție, pe baza evaluării clinice.

Ulterior punerii pe piață, au fost raportate cazuri de reacție anafilactică. Dacă se suspectează o reacție anafilactică, administrarea Efgartigimodum Alfa trebuie oprită imediat și trebuie inițiat tratamentul medical corespunzător.

Formula injectabilă.

Au fost raportate reacții legate de injecție, cum sunt erupția cutanată tranzitorie sau pruritul în cadrul studiilor clinice. Acestea au fost ușoare până la moderate.

Prima administrare a Efgartigimodum Alfa trebuie efectuată sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății. Pacienții trebuie monitorizați timp de 30 de minute după administrare pentru

semnele și simptomele clinice ale reacțiilor legate de injecție. În cazul în care apare o reacție și în funcție de severitate, trebuie inițiate măsuri adecvate de susținere. Injecțiile ulterioare trebuie administrate cu atenție, pe baza evaluării clinice.

Dacă se suspectează o reacție anafilactică, administrarea Efgartigimodum Alfa trebuie oprită imediat și trebuie inițiat tratamentul medical corespunzător.

VI. Monitorizarea tratamentului:

Formula intravenoasă.

Pacienții trebuie monitorizați în timpul administrării și timp de 1 oră ulterior pentru semnele și simptomele clinice ale reacțiilor legate de perfuzie. În cazul în care apare o reacție și în funcție de severitatea reacției, perfuzia trebuie administrată cu o viteză de perfuzare mai lentă, întreruptă sau oprită și trebuie instituite măsuri adecvate de susținere. După remitere, trebuie reluată administrarea cu atenție, pe baza evaluării clinice.

Formula injectabilă.

Pacienții trebuie monitorizați timp de 30 de minute după administrare pentru semnele și simptomele clinice ale reacțiilor legate de injecție. În cazul în care apare o reacție și în funcție de severitate, trebuie inițiate măsuri adecvate de susținere. Injecțiile ulterioare trebuie administrate cu atenție, pe baza evaluării clinice.

Interacțiuni cu alte medicamente

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Efgartigimodum Alfa poate reduce concentrațiile compușilor care se leagă de receptorul Fc neonatal uman (FcRn), adică, imunoglobuline, anticorpi monoclonali sau derivați de anticorpi care conțin domeniul Fc al subclasei IgG. Dacă este posibil, se recomandă să amânați inițierea tratamentului cu aceste produse la 2 săptămâni după ultima doză din orice ciclu de tratament cu Efgartigimodum Alfa. Ca măsură de precauție, pacienții cărora li se administrează tratamentul cu aceste medicamente trebuie strict monitorizați pentru răspunsul de eficacitate așteptat cu aceste medicamente.

Schimbul de plasmă, imunoabsorbția și plasmafereza pot reduce concentrațiile plasmatice ale Efgartigimodum Alfa.

Atunci când Efgartigimodum Alfa este administrat după alți anticorpi monoclonali, este important să se ia în considerare mecanismul de acțiune și durata efectului tratamentului anterior.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacient necompliant la evaluările periodice
- Decizia pacientului de renunțare la tratament
- Întreruperea din cauza reacțiilor adverse
- Pacienții nu prezintă răspuns pozitiv la tratament pe parcursul a cel puțin 3 cicluri de tratament consecutive

Se consideră răspuns pozitiv la tratament dacă se constată:

- reducere ≥ 2 puncte în scorul MG-ADL total în comparație cu valoarea la intrarea în tratament

sau

- reducere ≥ 3 puncte în scorul QMG total în comparație cu valoarea la intrarea în tratament

Dacă pe parcursul a trei cicluri de tratament consecutive, administrate cu o pauză de 4 săptămâni între cicluri și cu menținerea terapiei de fond, nu există un răspuns pozitiv conform definițiilor de mai sus, se va întrerupe administrarea tratamentului.

Continuarea și întreruperea tratamentului cu Efgartigimodum Alfa trebuie să fie monitorizată cu grijă de către medicul curant.

VIII. Prescriptori:

Medicii din specialitatea neurologie cu experiență în tratamentul pacienților cu tulburări neuromusculare.

După inițierea tratamentului în spital (ciclul 1), continuarea acestuia se poate face de către medicii din specialitatea neurologie din teritoriu în baza scrisorii medicale sau a biletului de ieșire, (în ambulatoriu de specialitate sau secție/compartiment Neurologie, în funcție de starea pacientului).

Recomandarea pentru inițierea tratamentului se face după evaluarea pacientului și a dosarului acestuia și confirmarea diagnosticului.

La includerea în tratament cu Efgartigimodum Alfa se va completa Fișa de evaluare clinică inițială, la care se vor anexa documentele medicale care confirmă diagnosticul pacientului (test pozitiv Ac AChR).

DOSARUL DE ÎNȚIERE A TRATAMENTULUI trebuie să cuprindă următoarele documente:

1. Datele de identificare(CI)
2. Consimțământul informat al pacientului
3. Scrisoare medicală care să ateste diagnosticul de gMG si indicația de tratament
4. Buletin de testare a autoanticorpilor AChR, care să ateste indicația terapeutică a medicamentului
5. Evaluarea inițială – clinică și paraclinică
6. Tratament concomitent.”